

## НОВОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СЫРЬЕ – FOLIA MACLEAYAE

Витебский государственный медицинский университет



### MACLEAYA CORDATA - МАКЛЕЙЯ СЕРДЦЕ-ВИДНАЯ

### MACLEAYA MICROCARPA - МАКЛЕЙЯ МЕЛКОПЛОДНАЯ

### PAPAVERACEAE - Маковые

Вечнозеленое травянистое растение.

Корневище мощное, округло-цилиндрическое, расположено горизонтально на глубине 10-13 см.

Стебли прямостоячие, продольно-ребристые, высотой 1,5-3 м, голубовато-зеленые, с восковым налетом; нижняя часть их деревянистая, коричневая. На одном корневище образуется до 30 побегов.

Листья перистолопастные или перистораздельные, в очертании широкоовальные, длиной 12-25 см, черешковые, очередные, верхняя сторона листа голая, зеленая, нижняя - густоопушенная, белая.

Цветки собраны в метельчатые соцветия на вершинах главного и боковых побегов.

Цветки мелкие, обоеполые, рыжевато-розовые, с простым чашечковидным околоцветником (морфологически это чашечка), который при распускании цветков опадает. Чашелистиков 2, они белые, обратно-яйцевидные. Тычинок от 8 до 30.

Плод - обратно-яйцевидная, плоская, бурая с сизоватым налетом, коробочка длиной до 8 мм и шириной 4 мм.

Оба вида маклейи отличаются по строению цветков и плодов: у маклейи сердцевидной в цветках 25-30 тычинок, коробочка ланцетной формы с 2-6 семенами; у маклейи мелкоплодной тычинок 8-12, коробочка округлая с одним семенем.

В диком виде встречается в Юго-Восточном Китае и Японии.

Растет на открытых пространствах - на равнинах и предгорьях, в условиях умеренного увлажнения, на лугах и полянах.

Культивируется в России в Краснодарском крае и Крыму.

Маклейю можно размножать семенным и вегетативным способом. Семена имеют длительный период покоя и очень низкую энергию прорастания. Экономически более целесообразен вегетативный способ, так как при семенном размножении в год посева сбор урожая не проводится. При вегетативном способе размножения можно использовать часть корневищ уже в первый год возделывания. Размножают корневищными отпрысками и рассадой, выращиваемой из отрезков корневищ (приживаемость посадочного материала 32-52 %). Первый способ считается наиболее рентабельным при условии хорошей приживаемости, но это затрудняется тем, что при отборе рассады с материнского растения теряется основная часть корней рассады. Замачивание рассады оксигуматом торфа (на 6-12 часов) улучшает приживаемость и позволяет в дальнейшем резко повысить выход сангвиритрина с единицы площади плантации [Быкова О.А., Гоник Г.Е., 1995; Киселев В.П., Хлапцев Е.Е., 1976].

В Краснодарском крае и Крыму при вегетативном способе размножения фаза цветения (когда начинается уборка маклей) наступает в августе. Все органы маклей ядовиты, поэтому при работе с ней следует соблюдать соответствующие правила безопасности. Урожайность составляет от 25 до 300 ц/га.

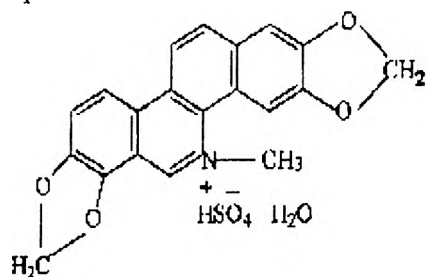
В России в качестве лекарственного сырья используется трава маклей (Herba Macleayae), собранная в фазу бутонизации и цветения, разрезанная и высушенная трава многолетних культивируемых травянистых растений маклей сердцевидной *Macleaya cordata* (Willd.) R.Br. и маклей мелкоплодной *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde, семейства маковых *Paraveraceae*, используемая в качестве лекарственного сырья (ФС-42-2666-89).

Траву маклей заготавливают в фазы бутонизации и цветения. К этому времени, хотя и происходит некоторое снижение содержания алкалоидов в растении, но за счет нарастания биомассы обеспечивается наибольший сбор действующего вещества (сангвиритрина) с единицы площади. Траву скашивают косилками, режут на соломорезках и высушивают в сушилках при температуре 40-50°. [Челомбитько В.А., 1971; Челомбитько В.А., Муравьева Д.А., 1969; Кодаш А.И. и др., 1975].

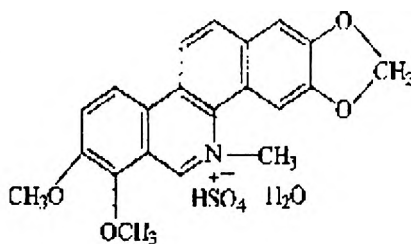
Химический состав травы маклей представлен изохинолиновыми алкалоидами. Главными являются сангвинарин и хелеритрин. В очень небольших количествах содержатся протопин, аллокриптопин, берберин, коптизин, дигидросангвинарин, дигидрохелеритрин, криптопин, коризамин, хелирубин, хелилутин, макарпин, дегидрохейлантifoлин. Обнаружены также флавоноиды и органические кислоты [Grabarczyk H., Gertig H., 1970; Kirjakov H.G., 1972; Kirjakov H.G. et al., 1967; Slavik J. et al., 1965].

Основная фармакологическая активность сырья маклей обусловлена в основном алкалоидами растения – сангвинарином и хелеритрином, которые являются главными действующими веществами выпускаемого в России лекарственного средства САНВИРИТРИН [Вичканова С.А. и др., 1984; Вичканова С.А., 2003].

Сангвиритрин представляет собой смесь бисульфатов двух близких по структуре и свойствам четвертичных бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина.



**САНГВИНАРИН**



**ХЕЛЕРИТРИН**

Рис. 1. Строение основных алкалоидов маклей.

Сангвиритрин обладает широким спектром антимикробной активности, ингибируя развитие грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных и мицелиальных грибов, патогенных простейших. Сангвиритрин активен в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. В терапевтических дозах сангвиритрин действует бактериостатически [Вичканова С.А., 1970, 1972, 1981]. В основе механизма антимикробного действия сангвиритрина лежит подавление бактериальной нуклеазы, нарушение процессов проницаемости клеточных стенок, перегородок деления, строение нуклеоида [Быков А.С., Вичканова С.А. и др., 1983]. При токсикологических исследованиях установлено, что сан-

гвиритрин относится к умеренно токсичным веществам. У препарата отсутствуют кумулятивные свойства. сангвиритрин не обладает мутагенными, тератогенными и канцерогенными эффектами. Сангвиритрин оказывает выраженное иммуностимулирующее действие на гуморальное и клеточное звенья иммунитета. Сангвиритрин не обладает местнораздражающими и общетоксическими свойствами, в том числе при испытании на новорожденных и развивающихся организмах [Бортникова В.В., 1988].

Сангвиритрин разрешен для применения у детей (в том числе новорожденных и детей раннего возраста) и взрослых (в том числе беременных женщин):

**в качестве наружного средства** в виде раствора и линимента: в оториноларингологии (ангина, отиты); в стоматологии (пародонтиты, язвенно-некротический стоматит); в гинекологии (кольпиты, вагиниты, эндоцервициты, эрозии шейки матки); в неонатологии (для профилактической обработки кожи новорожденных и лечения гнойничковых поражений кожи); в хирургии (хирургические раны, в том числе у больных с искусственно сниженным иммунитетом, инфицированные ожоги, длительно незаживающие раны и язвы); в дерматологии (пиодермиты, дерматомикозы и др.);

**в качестве общерезорбтивного средства** в виде кишечнорастворимых таблеток при острых кишечных инфекциях (дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции); раневых инфекциях и различных инфекционных осложнениях, обусловленных патогенной микрофлорой (реконвалесцентное бактерионосительство); заболеваниях, связанных с нарушением нормальной микрофлоры (дисбактериозы); заболеваниях, вызванных патогенными грибами (фарингомикоз, кандидоз, микроспория и др.).

В Республике Беларусь препарат сангвиритрин не зарегистрирован и не производится.

В качестве нового лекарственного сырья с высоким антимикробным действием, которое может производиться в Республике Беларусь, нами предложены листья маклей. Это связано с более высоким содержанием в них сангвиритрина (суммы сангвинарина и хелеритрина) по сравнению с травой маклей (рис. 2).

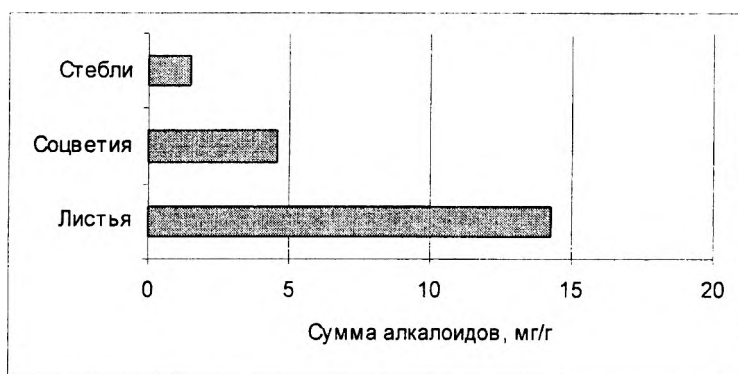


Рис. 2 Локализация алкалоидов в различных органах маклей.

Соцветия и стебли в траве маклей, выращенной в Республике Беларусь, составляют 50-60% и более, что значительно снижает качество сырья.

Предельные значения числовых показателей сырья листья маклей нами определены на основе данных, полученных при анализе образцов листьев маклей, выращиваемой в течение 2002-2004 г. в ботаническом саду ВГМУ и Витебском районе (д. Михалково). Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание сангвиритрина, золы общей и золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной, в листьях маклейи

Образец	Сангвиритрин, мг/г	Зола общая, %	Зола, нерастворимая в 10% HCl, %
1	12,31	9,50	0,23
2	14,10	12,32	0,26
3	6,03	11,02	0,24
4	17,72	8,99	0,42
5	19,86	9,74	0,36

Содержание в сырье листьев, изменивших окраску, не регламентируется, так как желтые листья по содержанию алкалоидов не уступают листьям, сохранившим естественную окраску (рис. 3). Это связано с особенностями распределения алкалоидов в листьях различного возраста в разные стадии развития (рис. 4-6) [Абизов Е.А., 2003].

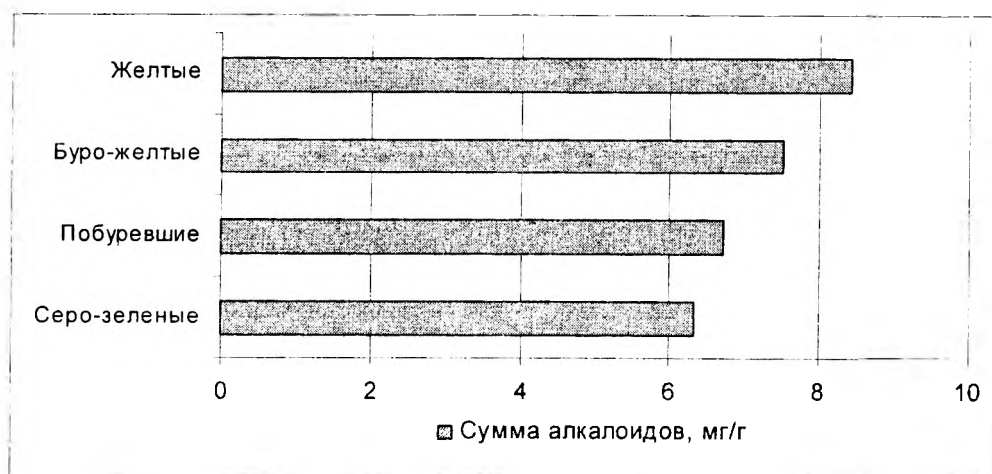


Рис. 3. Содержание алкалоидов (сангвиритрина) в листьях маклейи, сохранивших (серо-зеленые) и утративших естественную окраску (побуревшие, буро-желтые и желтые).

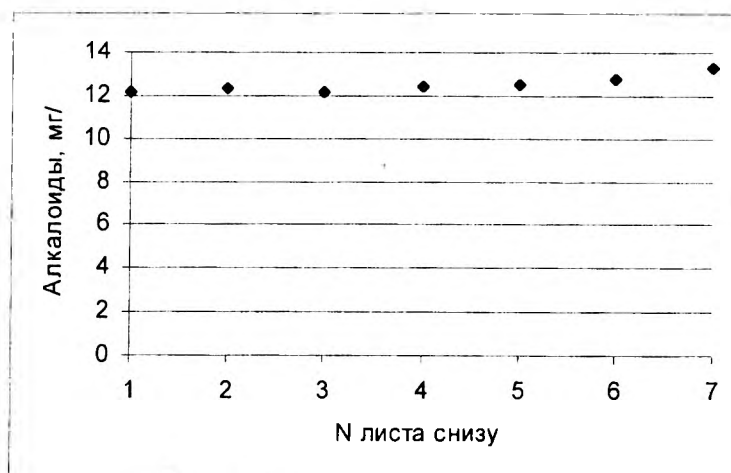


Рис. 4. Распределение алкалоидов (сангвиритрина) в листьях маклейи в фазу вегетации.

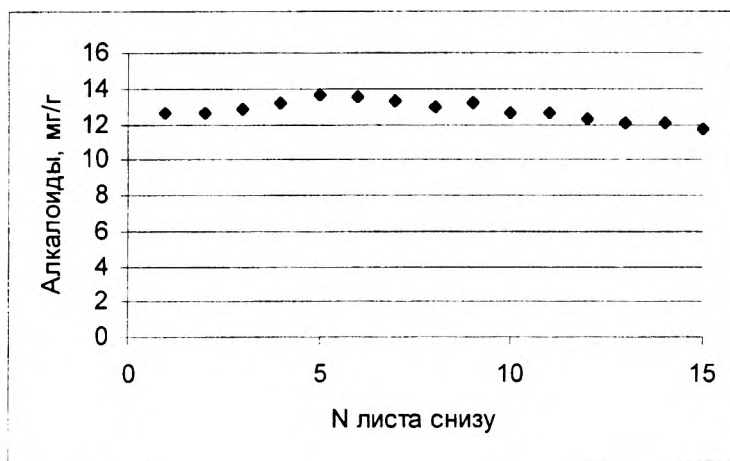


Рис. 5. Распределение алкалоидов (сангвиритрина) в листьях маклей в фазу бутонизации-цветения.

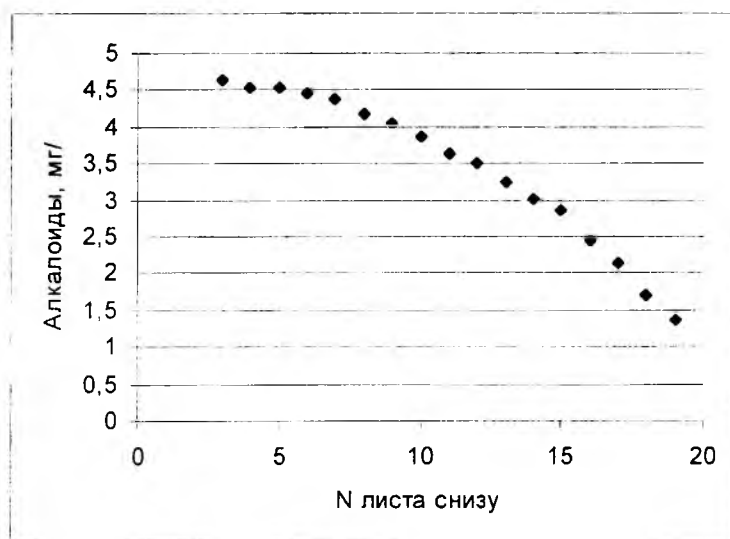


Рис. 6. Распределение алкалоидов (сангвиритрина) в листьях маклей в фазу плодоношения.

Из рис. 6 хорошо видно, что нижние (уже пожелтевшие) листья маклей в фазу плодоношения содержат больше алкалоидов по сравнению с не утратившими естественную окраску более молодыми листьями.

Другие числовые показатели – влажность, содержание органической и минеральной примеси, а также частиц, не проходящих и проходящих сквозь сито (для измельченного сырья) предложены в пределах, рекомендуемых ГФ XI, т. 2 для аналогичных объектов.

Числовые показатели согласно ФС-42-2666-89 (Россия): сангвинарина и хелеритрина (бисульфатов) не менее 0,6%; влажность не более 13%; золы общей не более 13%; стеблей не более 40%; органической примеси не более 1%; минеральной примеси не более 1%.

За основу количественного определения сангвиритрина был взят традиционный способ выделения алкалоидов из растительного сырья, основанный на их экстракции хлороформом при щелочном значении pH [ФС-42-2666-89]. Очистку полученного извлечения от сопутствующих и балластных веществ проводили путем перевода алкалоидов в водный раствор уксусной кислоты, количественное определение - спектрофотометрированием в изобестической точке при  $\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$  [Маслова Г.А., 1974; Шемерянкина М.И., Шейченко В.И., 1989; Копылова И.Е. и др., 1978].

Валидация методики количественного определения сангвиритрина в листьях маклейи была выполнена путем анализа образца листьев маклейи, предложенного в проекте ВФС и с помощью ВЭЖХ.

С этой целью аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито по ГОСТ 214-83 с отверстиями диаметром 0,5 мм. Около 0,5 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в коническую плоскодонную колбу вместимостью 50 мл с притертой пробкой, прибавляют 0,5 мл 25% раствора аммиака, тщательно размешивая стеклянной палочкой до получения однородной увлажненной массы, закрывают пробкой и оставляют при комнатной температуре на 30 мин. Затем в колбу прибавляют 25 мл хлороформа, закрывают пробкой и оставляют стоять на 15 ч. По истечении указанного срока содержимое колбы перемешивают в течение 15 мин. и фильтруют через стеклянный фильтр (пор 100) при отсасывании в круглодонную колбу вместимостью 50 мл. Колбу для экстракции и осадок на фильтре последовательно промывают 2 раза по 10 мл хлороформа, затем растворитель отгоняют досуха под вакуумом при температуре водяной бани около 50°C.

Сухой остаток последовательно экстрагируют 10, 5 и 5 мл 5% водного раствора уксусной кислоты при нагревании на водяной бане (температура 80-95°C). Полученные экстракты после охлаждения количественно переносят в мерную колбу на 25 мл, доводят до метки 5% водным раствором уксусной кислоты ( $V_1$ ) и фильтруют через стеклянный фильтр (пор 100), отбрасывая первые 5 мл фильтрата. 5 мл ( $V_2$ ) фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем до метки 5% водным раствором уксусной кислоты и перемешивают ( $V_3$ ).

0,005 мл полученного раствора используют для ВЭЖХ. Колонка Диасорб-110- $C_{16}$ -Т («БиоХимМак», Россия). Подвижная фаза – 0,02 М водный раствор  $KH_2PO_4$  – ацетонитрил в соотношении (65-60) : (35-40) по объему с добавлением  $10^{-3}$  моль/л додецилсульфата натрия (рН 3,0-3,5). Детектирование осуществляют при  $\lambda_{max} = 288$  nm. Содержание суммы бисульфатов сангвинарина и хелеритрина (сангвиритрина) в пересчете на абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = Sg + Che, \quad (1)$$

где  $Sg$  – содержание бисульфата сангвинарина,  $Che$  – содержание бисульфата хелеритрина.

$$Sg = \frac{0.00591 \cdot S_{sg} \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 100}{m \cdot 10 \cdot V_2 \cdot (100 - W)} \quad (2)$$

$$Che = \frac{0.00397 \cdot S_{che} \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 100}{m \cdot 10 \cdot V_2 \cdot (100 - W)}, \quad (3)$$

где  $m$  – навеска травы маклейи, в граммах;

$S_{sg}$  и  $S_{che}$  – площадь пика ВЭЖХ сангвинарина и хелеритрина соответственно;

$W$  – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

Метрологические характеристики, представленные в табл. 2, свидетельствуют о хорошей сходимости результатов, полученных разными методами.

Таблица 2

Метрологические характеристики предложенной методики и метода ВЭЖХ (n = 10)

Методика ВФС		ВЭЖХ	
17,74	$X = 17,85$ $S = 0,7125$ $Sx = 0,4114$ $E = \pm 9,02$ $E_{n=3} = \pm 5,21$	16,81	$X = 17,73$ $S = 0,3637$ $Sx = 0,2100$ $E = \pm 4,65$ $E_{n=3} = \pm 2,68$
17,66		17,50	
17,74		16,68	
17,66		18,10	
17,21		17,46	
17,30		18,72	
18,33		17,46	
17,47		18,56	
18,09		17,55	
18,14		18,45	

Для изучения сроков годности листьев маклей использовали классический метод, который заключался в хранении цельных и измельченных листьев маклей в бумажных пакетах в обычных условиях (защищенном от света месте при комнатной температуре 16-22°C и относительной влажности воздуха 40-75%) в течение 2-х лет.

Таблица 3

Изменение показателей качества листьев маклей при хранении

*Цельное сырье*

Дата анализа	Описание	Микроскопия	Влажность	Зола общая	Зола, нерастворимая в 10% HCl	Сангвиритрин, в %
Требования по ВФС			не более 13%	Не более 13%	не более 0,5%	не менее 0,6%
09,2002	соотв	соотв	7,67	9,74	0,36	1,99
04,2003	соотв	соотв	8,11	9,57	0,35	1,77
10,2003	соотв	соотв	7,63	9,61	0,38	1,65
04,2004	соотв	соотв	7,42	9,75	0,37	1,43

*Измельченное сырье*

Дата анализа	Описание	Микроскопия	Влажность	Зола общая	Зола, нерастворимая в 10% HCl	Сангвиритрин, в %
Требования по ВФС			не более 13%	не более 13%	не более 0,5%	не менее 0,6%
09,2002	Соотв	соотв	7,67	9,74	0,36	1,99
04,2003	Соотв	соотв	7,35	9,37	0,40	1,67
10,2003	Соотв	соотв	7,84	9,69	0,35	1,32
04,2004	Соотв	соотв	7,22	9,41	0,32	1,23

*Порошок*

Дата анализа	Описание	Микроскопия	Влажность	Зола общая	Зола, нерастворимая в 10% HCl	Сангвиритрин, в %
Требования по ВФС			не более 13%	не более 13%	не более 0,5%	не менее 0,6%
09,2002	соотв	соотв	7,67	9,74	0,36	1,99
04,2003	соотв	соотв	6,23	9,45	0,39	1,55
10,2003	соотв	соотв	7,34	9,84	0,34	1,16
04,2004	соотв	соотв	7,12	9,33	0,37	0,73

Данные изучения стабильности, представленные в таблице 3 показывают, что все показатели качества сырья маклей оставались в пределах, указанных в проекте НД, в течение 2 лет. Однако в измельченном сырье содержание алкалоидов снижается более быстро, чем в цельном.

Таким образом, предложен новый вид лекарственного сырья с антимикробной активностью – *Folia Macleaya*. Проведен фармакогностический анализ сырья, изучена локализация алкалоидов в различных органах растения, предложены и обоснованы показатели качества сырья, изучена стабильность химического состава сырья при хранении.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абизов Е.А., Толкачев О.Н., Копылова И.Е., Луферов А.Н. Распределение суммы алкалоидов сангвинарина и хелеритрина в надземной части маклей кьюской (*Macleaya kewensis* Tur-rill.) // – Фармация. – 2003. – № 3. – С.9-10.
2. Бортникова В.В. Сравнительная токсикологическая характеристика и новые фармакологические свойства антимикробных и противовирусных препаратов растительного происхождения // Автореф. дис. канд. биол.наук - Купавна. -1988. – 16 с.
3. Быков В.А., Вичканова С.А., Глызин В.И., Климахин Г.И. Эффективность применения и перспектива разработок лекарственных препаратов на основе Сангвиритрина //III Рос. Нац. Конгр. “Человек и лекарство”. - Тез. докл.- М.- 1996. - С.12.
4. Быкова О.А., Гоник Г.Е. Влияние регуляторов роста на приживаемость, рост и продуктивность маклей мелкоплодной при возделывании в условиях Северного Кавказа. – Кубанский гос. аграрн. ун-т. – 1995. – N 344. – С.141-145. [98.02-04B6.63].
5. Вичканова С.А. Изыскание новых химиотерапевтических средств из высших растений // *Herba pol.* – 1970.- 16.-3.- С. 301-308.
6. Вичканова С.А. Ингибиторы микроорганизмов среди природных веществ растительного происхождения / Дис. Докт.- М.- 1981. // Автореф. дис. Докт.-М.- 1981.- 48 с.
7. Вичканова С.А. Клиническое исследование антимикробного растительного препарата сангвиритрин // - Фармация. – 2003. – № 2. – С.31-34.
8. Вичканова С.А. Перспективы поисков новых химиотерапевтических препаратов из высших растений // Материалы Всесоюз. научн. конф. по фармакол. и клин. изучению лекарственных препаратов из растений.- М.- 1972.-С.194-203.
9. Вичканова С.А., Мартынова Р.Г., Фатеева Т.В. Экспериментально-клинические данные по препарату сангвиритрин антимикробного действия // Новые лекарственные препараты.- 1984.- N 9.- С. 2-7.
10. Киселев В.П., Хлапцев Е.Е. Всхожесть семян маклей сердцевидной и м. мелкоплодной в зависимости от места их репродукции и температурного режима проращивания // Растит. ресурсы.- 1976.- Т. 12.- Вып. 3.- С. 369.
11. Кодаш А.И., Захарова О.И., Шевердинов В.Т. и др. Динамика содержания сангвиритрина в маклейе сердцевидной и м. мелкоплодной, выращиваемой на Северном Кавказе // Растительные ресурсы.- 1975.- Т. 11.- Вып. 2.- С. 217-220.
12. Копылова И.Е., Маслова Г.А., Перельсон М.Е. Спектрофотометрический метод количественного определения сангвиритрина в готовом продукте и лекарственных формах // Химико-фармац. журнал. – 1978. - № 9. – С.131-132.
13. Маслова Г.А. Количественное определение сангвинарина и хелеритрина в *Bossonia cordata* // ХПС.- 1974.- N 2.- С. 261-262.
14. Челомбитко В.А. Опыт выращивания *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde в условиях кавказских минеральных вод // Растит. ресурсы.- 1971.- Вып. 4.- С. 585-587.
15. Челомбитко В.А. Опыт культуры маклей мелкоплодной на Кавказе и исследование ее алкалоидов // *Herba polon.* - 1971.- Vol. 17.- N 4.- Р. 388-390. [22Ф1263-1972].



16. Челомбитко В.А., Муравьева Д.А. Изменчивость содержания алкалоидов маклейи мелкоплодной (*Macleaya microcarpa*) в онтогенезе // Тез. докл. 2 Всероссийск. съезд фарм.- М., 1969.- С. 52.
17. Шемерянкина М.И.,Шейченко В.И. Определение сангвиритрина в линименте // Химико-фармац. журнал. – 1989. - № 9. – С.1134-1135.
18. Grabarczyk H., Gertig H. Chromatografia alkaloidow trzecio i czwartorzędowych występujących w częściach nadziemnych *Bocconia microcarpa* Maxim // Pr. Komis. farm. PTPN.- 1970.- Vol. 8.- P. 75-81.[8Ф1028-1971]; Ann. pharm.- 1970.- Vol. 8.- P. 75-81.
19. Kirjakov H.G. Isolation and characterization of three minor alkaloids of *Bocconia* (*Macleaya*) *cordata* Willd // Folia med.- 1972.- Vol. 14.- N 2.- P. 75-78. [8Ф1081-1972].
20. Kiryakov N.G., Kitova M.S., Georgieva A.V. On alkaloids of *Bocconia cordata* Will // Докл. Болг. АН.- 1967.- Т. 20.- N 2.- С. 189-192 [13Ф1052-1968 РЖБх].
21. Slavik J., Slavikova L., Appelt J. Alkaloide der Mohnengewache (*Papaveraceae*).XXV111. Über die Alkaloide aus *Macleaya cordata* (Willd.)R.Br // Collect. czech. chem. commun.- 1965.- Vol. 30.- N 3.- P. 887-891. [21Ж502-1966 РЖХ].

#### *SUMMARY*

Pogotskaya A.A., Buzuk G.N., Alekseev N.A., Frolova L.V.  
NEW MEDICINAL RAW MATERIAL – FOLIA MACLEAYAE

Offered new type medicinal raw material with the antimicrobial activity – Folia Macleayae. Conducted pharmacognosy analysis raw material, studied alkaloid localization in different organs of plant, offered and motivated factors of quality raw material, studied stability chemical composition raw material at keeping.